

強心性ステロイドアナログの合成に関する研究

著者	島田 和武
号	46
発行年	1970
URL	http://hdl.handle.net/10097/15157

氏 名（本籍） しま だ かず たけ
島 田 和 武

学 位 の 種 類 薬 学 博 士

学 位 記 番 号 薬 第 4 6 号

学位授与年月日 昭 和 4 6 年 2 月 1 9 日

学位授与の要件 学位規則第 5 条第 2 項該当

学 位 論 文 題 目 強心性ステロイドアナログの合成に関する研
究

（主 査）

論 文 審 査 委 員 教授 南 原 利 夫 教授 竹 本 常 松

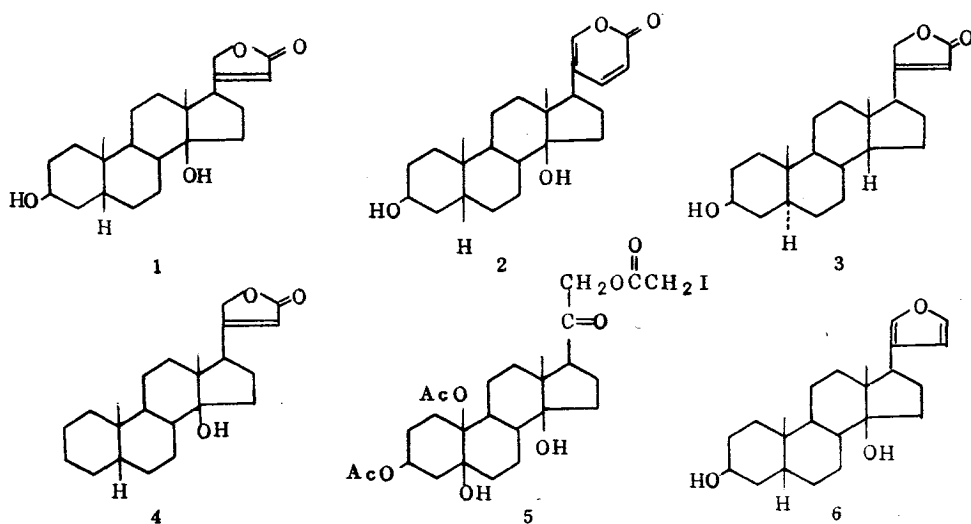
教授 亀 谷 哲 治

論文内容要旨

従来 cardenolide (1), bufadienolide (2) が示す顕著な強心作用はステロイド核の 3 β 位に水酸基, 14 β 位に酸素官能基さらに 17 β 位に 5 員環または 6 員環の不飽和ラクトンをもつ構造上の特性にもとづくと考えられてきた。

しかし最近岡田らは 14-deoxyuzarigenin (3) を, また Zürcher, 岡田らは 3-deoxydigitoxigenin (4) を合成し, これらが強心作用を示すことから作用発現にはかならずしも天然物のままの構造を必要とせず, 14, 17-cis の立体配位が十分条件であることが明らかとなった。

Wolff らは不飽和ラクトンが SH 親和性を示すことより発想して, 天然物と同じ 14 β , 17- β の配位をもつた 20, 21-ケトール体 にアルキル化剤であるヨード酢酸をエステル結合させたアナログ (5) を, 一方, 湊らは天然の cardenolide の不飽和ラクトン環をフラン環におきかえた furanosteroid (6) を合成し, これらがいずれも生理活性を示すことを報告した。



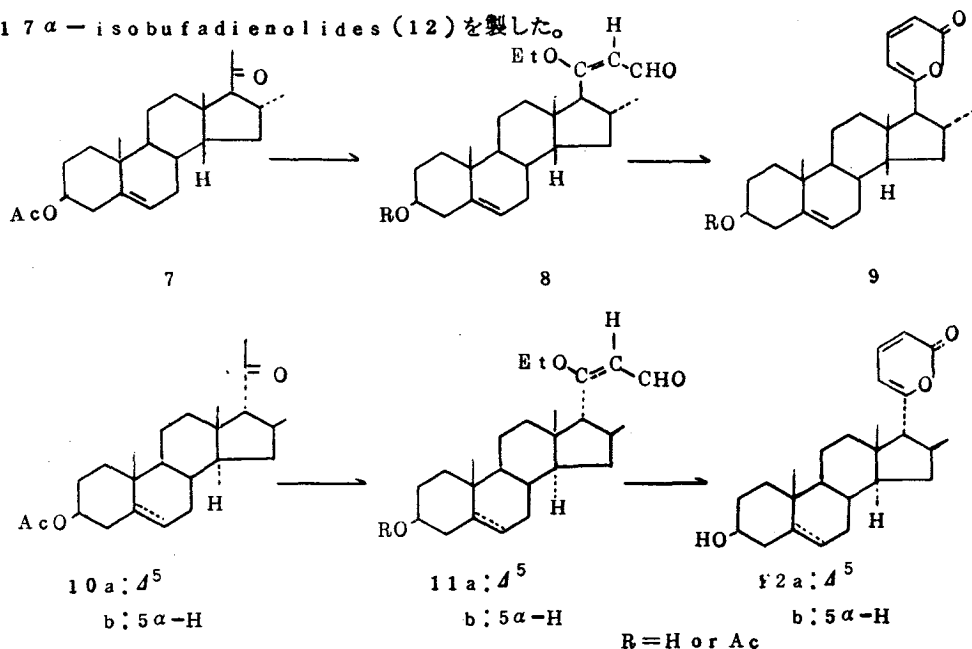
天然の強心性ステロイドは 5 員環または 6 員環不飽和ラクトンがそれぞれ 4 位, 5 位にてステロイド核と結合しているが, 結合位置がこれと異なる異性体の合成は構造活性相関を解析するうえで, きわめて重要な意義を有する。またフラン環を等配体におきかえた化合物, 17 位に SH 親和性基を配した化合物が生理活性を示すか否かも同様に興味ある問題である。

一方, ステロイドホルモンにおいて, ステロイド核にメチル, ハロゲンなどの各種置換基を導入

する時しばしば生物活性の増大することが知られているが、強心性ステロイドにおいてこのような化学修飾はいまだ十分には検討されていない。

著者はこのような観点より強心性ステロイドアナログとしてステロイド核の17位に6位置換2-pyrone環を有する16-methyl-14, 17-cis-isobufadienolides (9, 12), 14 β , 15 β -epoxyisobufadienolide (17), 15-oxo-14 β , 17 β -isobufadienolide (19), 14 β -hydroxy-15-oxo-isobufadienolide (22) を合成し、さらに17位にisoxazole, pyrazole環を有する16-methyl-14, 17-cis-steroids (28~35), 14 β , 15 β -epoxysteroids (38, 42) を合成した。

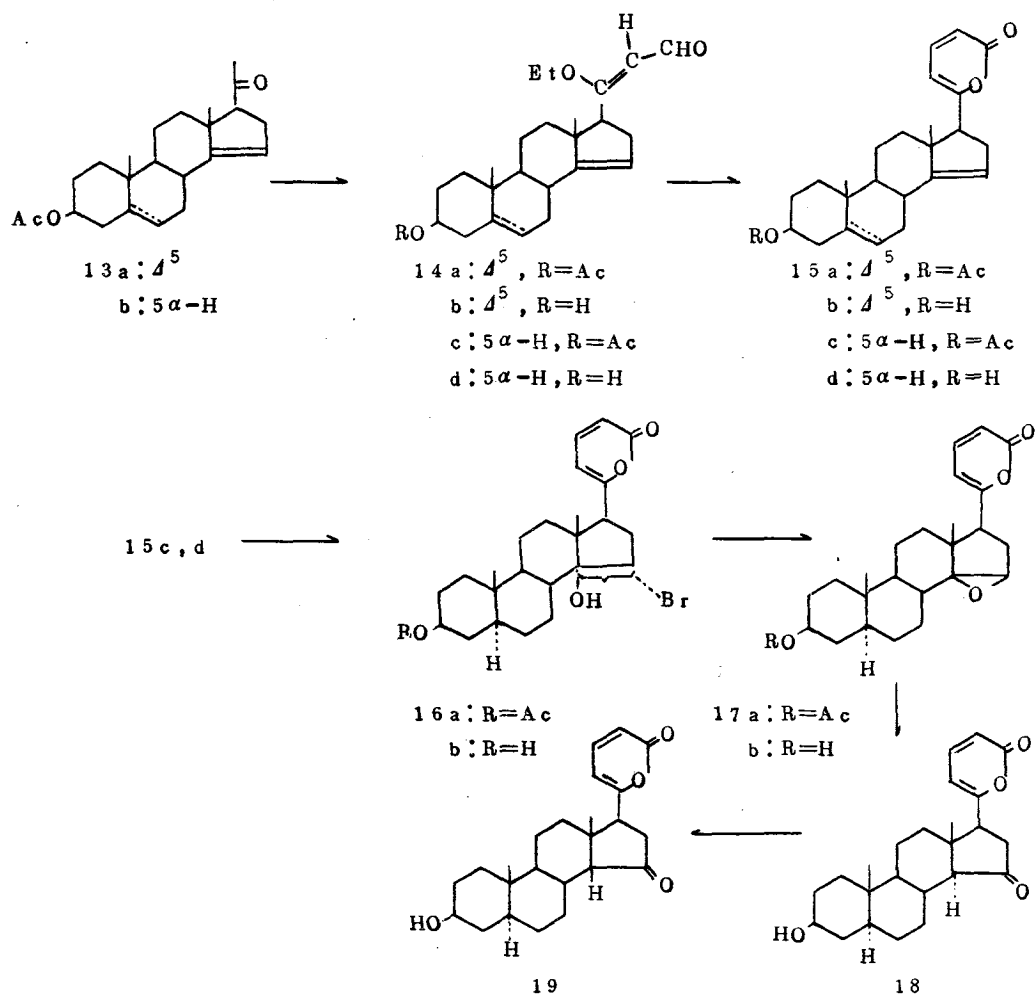
まず、3 β -acetoxy-16 α -methyl-14 β -pregn-5-en-20-one (7) をethyl orthoformateと過塩素酸でホルミル化して(8)とし、ついでピリジン中モルホリンの存在下マロン酸と縮合閉環させ16 α -methyl-14 β , 17 β -isobufadienolide (9)を得た。また天然の強心性ステロイドが熱力学的に不安定な14, 17-cisの配位をもつことから3 β -acetoxy-16 β -methyl-17 α -pregn-5-en-20-one (10a) およびその5 α 体(10b)より同様の方法で16 β -methyl-14 α , 17 α -isobufadienolides (12)を製した。

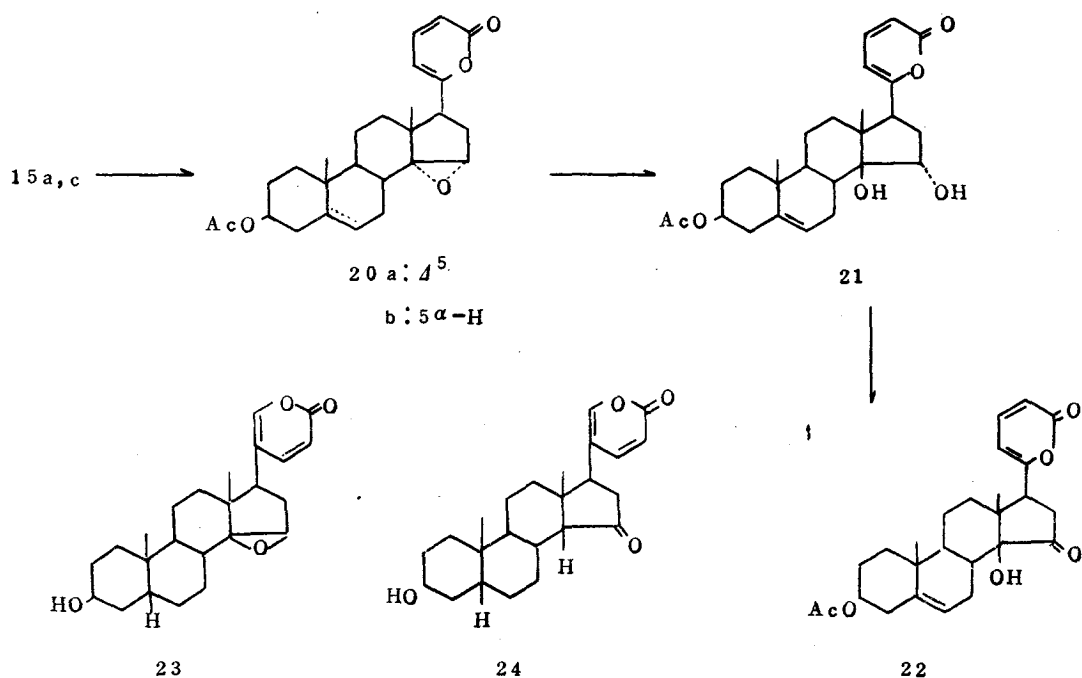


つぎに16位に置換基を有しない14, 17-cis-isobufadienolidesの合成を試みた。その結果、前述のホルミル化、ついでマロン酸と縮合閉環する α -pyrone環の合成法では反応過程で17位側鎖が熱力学的により安定な配位に異性化し、目的とする14, 17-cis体は得

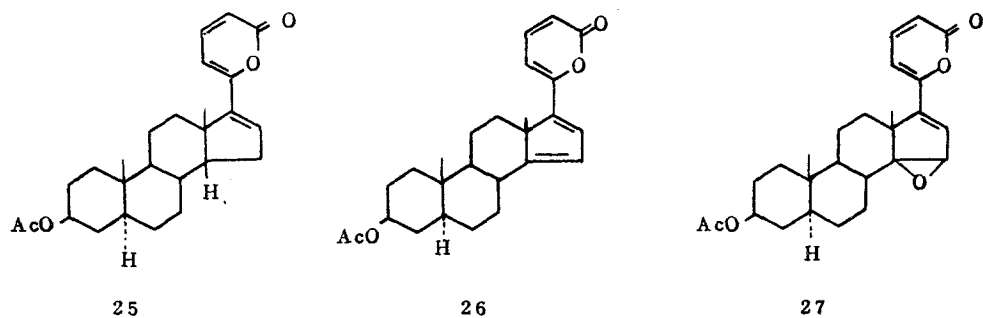
られないことが明らかとなった。

14 β , 15 β -Epoxyisobufadienolide (17b) はガマ毒中にみられ強心作用を有する resibufogenin (23) の位置異性体ともいべきものである。そこで 3 β -acetoxy pregn-14-en-20-one (13b) を出発原料として製した Δ^{14} -17 β -isobufadienolide (15d) を、N-bromoacetamide 処理してブロムヒドリン (16b) とし、さらにアルミナカラムクロマトグラフィーに付して 14 β , 15 β -epoxyisobufadienolide (17b) を得た。一方、(15a, c) にモノ過フタル酸を作用させ 14 α , 15 α -epoxyisobufadienolide (20) を合成した。さらに (17b), (20a) を酸処理することによりそれぞれ 15-oxo-14 β , 17 β -isobufadienolide (19), 14 β -hydroxy-15-oxoisobufadienolide (22) に誘導した。





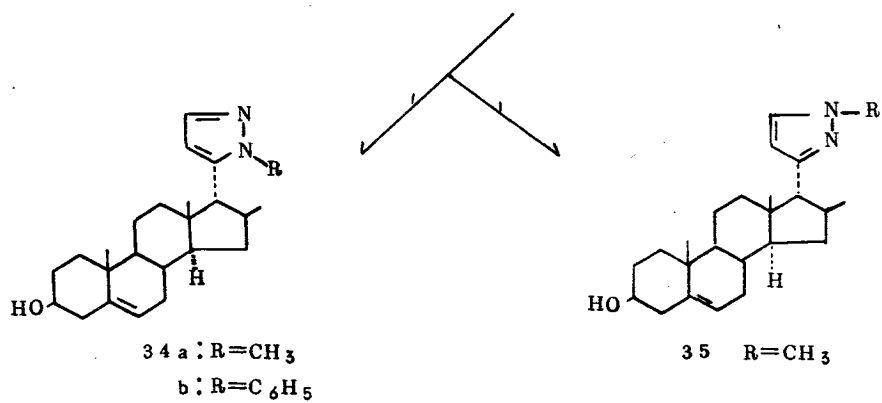
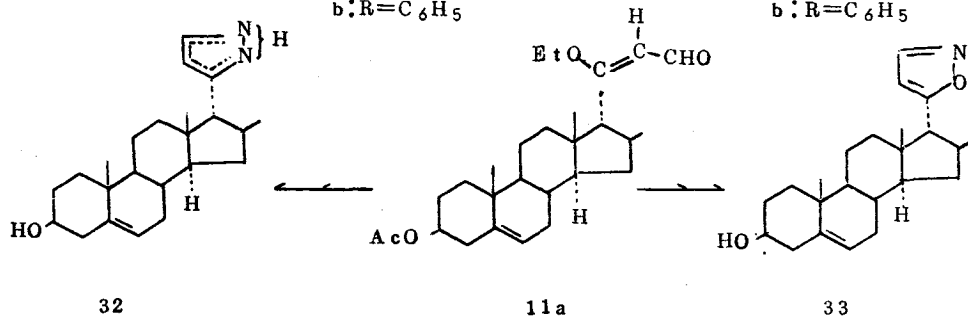
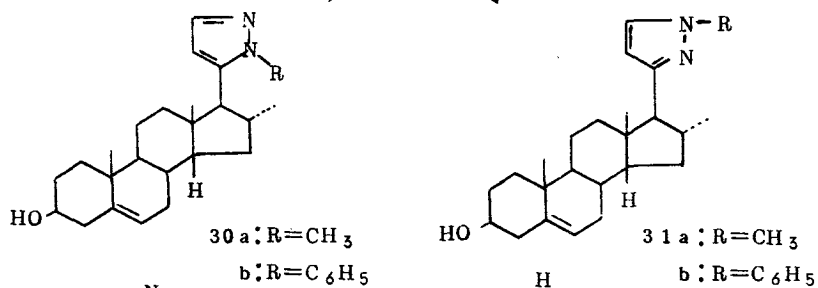
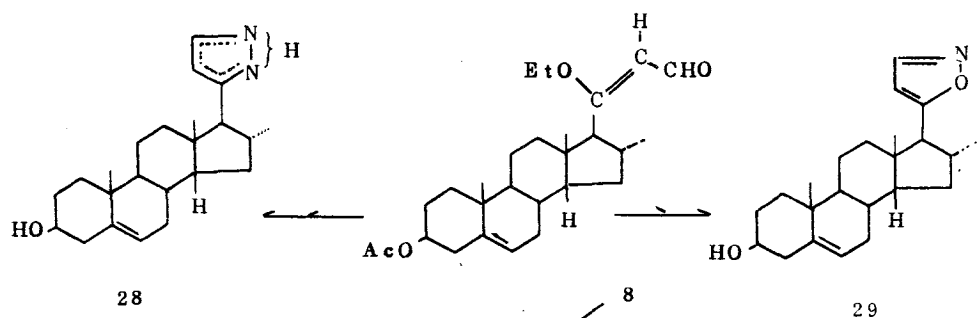
またC-17側鎖の配位と生理活性との相関性を検討するため Δ^{16} -14 β -isobufadienolide (25), $\Delta^{14,16}$ -isobufadienolide (26)ならびに Δ^{16} -14 β , 15 β -epoxyisobufadienolide (27)もあわせて合成した。

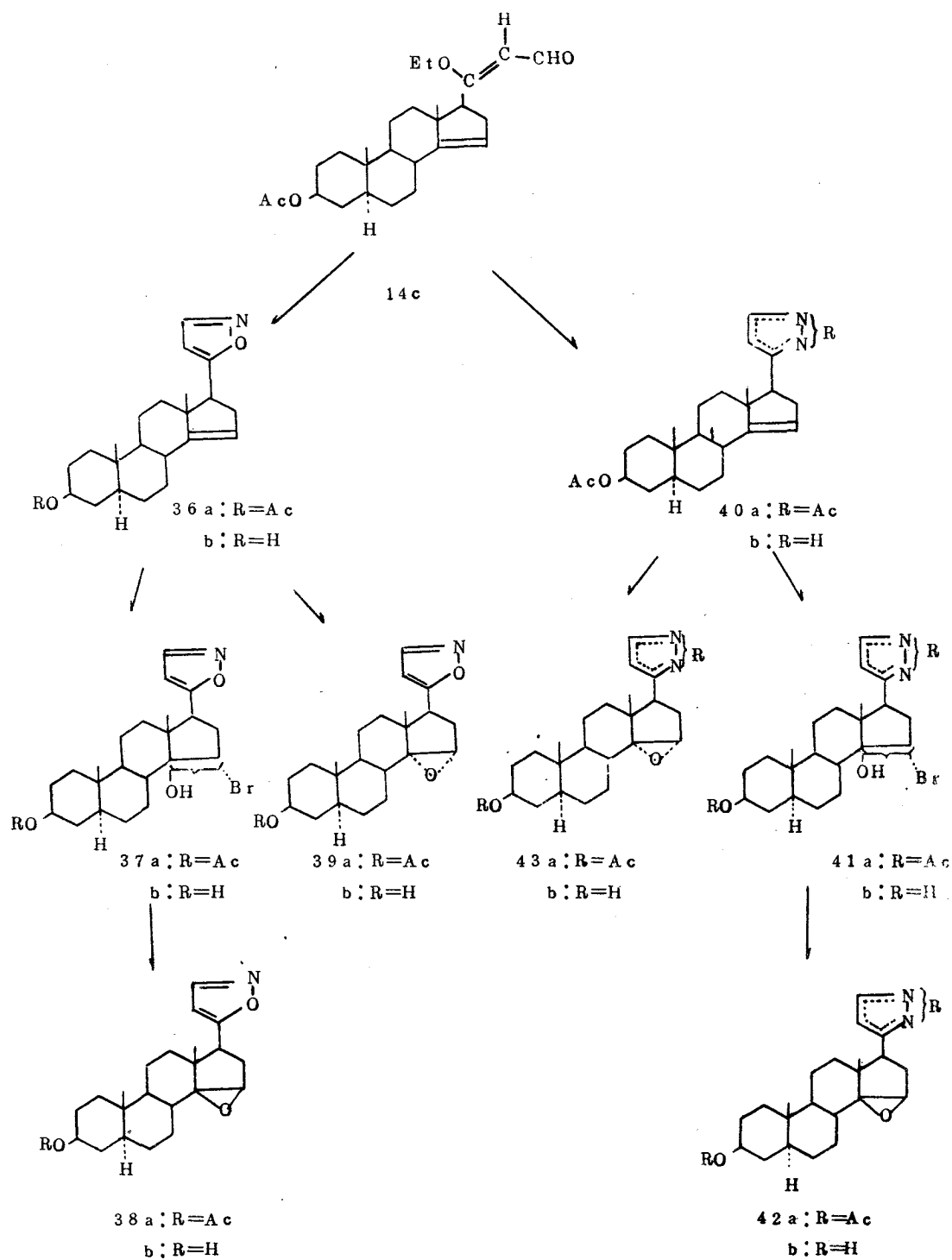


つぎにステロイドの17位にフラン環の等配体として含窒素異項環、すなわちisoxazoleならびにpyrazole環を、また16位にmethyl基を有し、14, 17 \rightarrow cisの立体配位をもつアナログを合成した。

不飽和アルデヒド(8), (11a)に酢酸塩酸ヒドロキシルアミン, 抱水ヒドラジン, 硫酸メチルヒドラジン, 塩酸フェニルヒドラジンを作用させ(28~35)を得た。

さらに17位に同様の異項環を有する14 β , 15 β -epoxysteroid (38, 42),





14 α , 15 α -epoxysteroid (39, 43) の合成を試みた。

不飽和アルデヒド (14c) に塩酸ヒドロキシルアミンを作用させて (36) を得た後 (15c) と同様にして β -epoxy 体 (38), α -epoxy 体 (39) に導いた。一方, (14c) に抱水ヒドラジンを作用させて (40b) とし, pyrazole 環の塩基性を弱めるべく一たん N-acetyl 体 (40a) に導いたのち, 同様の処理を行い, β -epoxy 体 (42), α -epoxy 体 (43) を製した。

合成した化合物のうち 14 β , 15 β -epoxyisobufadienolide (17b) は天然の resibufogenin (23) の位置異性体ともいうべきものである。15-Oxo-14 β , 17- β -isobufadienolide (19) は resibufogenin より化学的に誘導され強心作用を有する 14 β -artebufogenin (24) と構造が類似している。一方, cardenolide において 14 β -hydroxy-15-oxo 基を有するアナログは強心作用をもつことが知られており 14 β -hydroxy-15-oxoisobufadienolide (22) はこの条件を満たしている。これら化合物の強心作用を Straub の標本をもちいて検討した結果, いずれにも生理活性はみられなかった。このことは不飽和ラクトン環の結合位置が, きわめて重要な意義をもつことを示している。さらに 17 位に含窒素異項環を有するアナログのうち 14 β , 15 β -epoxysteroids (38b, 42b) にも生理活性はみられず, これらの事実は天然の強心性ステロイド, フラノステロイドなどに共通してみられる C-21 に酸素原子のつく部分構造が作用発現上不可欠な要素であることを示唆するものである。

しかし, 予期に反して 14 α , 15 α -epoxysteroids (39b, 43b) に活性がみられたが, このことは明らかに従来からの構造活性相関の法則に矛盾するものであり, これが天然の強心性ステロイドと同様の作用機序によるか否かは今後詳細に検討されなければならない。

審 査 結 果 の 要 旨

本研究は強心性ステロイドの構造活性相関を明らかにし、それにもとづいて天然品よりすぐれた治療薬を開発することを目的としたものである。従来、強心性ステロイドが示す特異な生理作用は3 β に水酸基、14 β に酸素官能基さらに17 β に五員環または六員環の不飽和ラクトンをもつ構造上の特性にもとづくとされてきたが最近、14, 17-cis の立体配位が作用発現の十分条件であることが明らかにされるにいたった。天然の cardenolide, bufadienolide は不飽和ラクトン環がそれぞれ4位, 5位にてステロイド核と結合しており、結合位置の異なる異性体が生理活性を有するか否かは興味ある問題である。

著者はまず bufadienolide についてこの点を明らかにするため 16-methyl-14, 17-cis-pregn-20-one を出発物質としオルトギ酸エチルを縮合させて 20-ethoxy-21-formylpregn-22-ene を得、ついでマロン酸エチルと縮合閉環させて一連の 16-methyl-14, 17-cis-isobufadienolide を合成した。つぎに pregn-14-en-20-one から同様の反応経路で Δ^{14} -17 β -isobufadienolide を製し、14, 15-bromohydrin を経て 14 β , 15 β -epoxide とする一方、過酸を作用させて 14 α , 15 α -epoxide を得た。さらにこれら epoxy 体を開環させて二、三の 15-oxo-14 β -isobufadienolide を製し、他方 Δ^{16} -isobufadienolide より $\Delta^{14,16}$ 体、 Δ^{16} -14 β , 15 β -epoxy 体などを合成した。また、 α -ピロン環生成反応を詳細に吟味し、17位側鎖がホルミル化、マロン酸エチルとの縮合閉環の過程で熱力学的に安定な配位に異性化することを見出した。

最近 cardenolide の不飽和ラクトンをフランに変形した furanosteroid も顕著な生理活性を示すことが報告されていることから等配体である isoxazole, pyrazole を17位に配したアナログの合成を行なった。まず、20-ethoxy-21-formylpregn-22-ene にヒドロキシルアミン、ヒドラジンを縮合閉環させ一連の 16-methyl-14, 17-cis-androst-5-en-17-yl-isoxazole および pyrazole を製した。さらに 5-(3 β -acetoxy-5 α -androst-14-en-17 β -yl)-isoxazole, 3-(3 β -acetoxy-5 α -androst-14-en-17 β -yl)-pyrazole N-acetate を中間体としてそれぞれ 14 α , 15 α -epoxide ならびに 14 β , 15 β -epo-

xideを得た。

合成した新規化合物の強心作用をトノサマガエルの剔出心 (Straub の標本) を用いて検定したがいずれにもとくに顕著な生理活性はみられなかった。このことは天然の強心性ステロイドにおいて不飽和ラクトン環の結合位置, すなわち C-21 に酸素原子の直結した構造が作用発現にきわめて重要なことを示唆するものである。

以上本論文は bufadienolide の位置異性体, cardenolide の等配体など強心性ステロイドアナログの合成法を開拓するとともに構造活性相関の研究上新しい知見を加えたものであり学位を授与するに値するものと認める。